

Laparoskopisk kirurgi for coloncancer

Obligatorisk oppgave, profesjonsstudiet i medisin, Universitetet i Oslo

Rikke Line Haugerud
Kull V-02



Veileder: Professor, dr.med Trond Buanes, Ullevål Universitetssykehus

Kontaktinformasjon:
Rikke Line Haugerud
Haugerudhagan 8, 0673 Oslo
Tlf: 91827500
r.l.haugerud@studmed.uio.no

Innholdsfortegnelse

Abstract	3
Introduksjon	3
Metode	3
Utgangspunkt for oppgaven	4
Resultater	5
-fra artikkel 1	5
-fra artikkel 2	7
-fra artikkel 3	8
-fra artikkel 4	9
-fra artikkel 5	10
-fra artikkel 10	10
Oppsummeringstabeller	11
-tabell 1	11
-tabell 2a	12
-tabell 2b	12
Diskusjon	12
-preoperative undersøkelser	12
-operasjonstid	13
-konvertering	13
-lymfeknutehøsting	14
-reseksjonsmarginer	15
-komplikasjoner	15
-mortalitet	16
-recovery	17
-smerte	18
-lengden på sykehusoppholdet	18
-residiv	19
-portmetastaser	19
-immunologiske aspekter	20
-onkologiske aspekter	21
-kostnader	22
-opplæring av kirurgene	23
-”quality of life”	23
Oppsummering	25
Svartabell	27
Konklusjon	27
Referanser	28

Abstract

This paper compares laproscopic surgery for coloncancer with open operation. The main goal is to decide whether laparoscopic surgery is safe as to pre-, intra- and postoperative risk, survival and the oncologic principles. The paper is mainly based on 10 randomized, controlled trials.

Results: Laparoscopic surgery is more expensive than open surgery, because of longer operation time and more expensive equipment. The expenses can to a certain degree be compensated by a shorter hospital stay. For the society as a whole, laparoscopic surgery is not more expensive, since the patients earlier can take care of them selves. Laparoscopic surgery is associated with less pain, the patients can quicker eat as normal, they have earlier bowel movement and can earlier go home from the hospital. The oncologic principles is taken care of to the same extent in laparoscopic surgery as in open surgery. There are no differences between the groups in respect to the number of lymphnodes and positive resection margins. Port-site metastasis are now not more common than wound metastasis. Laparoscopic cancer surgery requires surgeons with experience from laparoscopic surgery and experience with open surgery. Long experience with laparoscopic surgery leads to less conversions which in turn leads to a better result. The patients needs to be thoroughly examined pre-operatively to be exactly sure of the tumors location, possible invasion of neighbouring tissue and possible metastasis.

Conclusion: Laparoscopic surgery is a real alternative to open surgery in non-metastatic colon cancer, where tumor has not invaded neighbouring tissue.

Introduksjon

Formål: Formålet med denne oppgaven er å lage en oversikt over tilgjengelig kunnskap om temaet "laparoskopisk kirurgi for colon cancer".

- Er laparoskopisk kirurgi trygt med tanke på pre-, per- og postoperativ risiko?
- Er overlevelsen forskjellig?
- Blir de onkologiske prinsippene like godt ivarettatt?
- Hvilke pasienter egner den laparoskopiske teknikken seg best til?
- Hvilke fordeler og ulemper foreligger?

Metode

Som en del av det medisinske profesjonsstudium inngår en obligatorisk oppgave der det settes av 6 uker i 8.semester og 6 uker i 11.semester. Valget av oppgavefelt og oppgaveform foregår stort sett etter eget ønske, eventuelt hvilke tilbud og muligheter som finnes. Jeg har valgt å gjøre en litteraturstudie innenfor feltet gastrokirurgi. En litteraturstudie innebærer å lese artikler som omhandler ett spesielt tema, vurdere artiklenes innhold og faglige holdbarhet, for så å oppsummere innholdet i en tekst. Artiklene oppgaven bygger på ble innhentet i november og desember 2005.

Søkestrategi:

-Jeg har søkt i PubMed med følgende søkestrategi:

((colectom* OR hemicolectom* OR colon resection) AND (laparoscop* OR endoscop* OR minimal* invasive) AND (colorect* OR colon OR large intestine) AND (malignanc* OR cancer OR adenocarcinoma* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR metastas* OR neoplas*)) NOT (FAP OR familial adenomatous polyposis OR HNPCC OR hereditary nonpolyposis OR inflammatory bowel disease OR IBD OR ulcerative colitis OR Crohn* OR diverticulitis).

-Jeg har også utført søk på forfatterne; B. Anderberg, A. Fingerhut, J. Himpens, A. M. Lacy, H. J. Bonjer, A. M. Kaiser, R. Veldkamp, D. W. Larson, H. Nelson og L. Pahlman.

-Har i Cochrane søkt på termene "colon cancer" og laparoscopy.

-Søkt i Embase med følgende strategi: "laparoscop\$ surgery" AND "colon cancer" AND "randomized control trial"

-Gikk tilslutt igjennom referanselistene til alle artiklene og så etter overskrifter som kunne passe inn under temaet.

Hovedmålet for søkningen var å identifisere randomiserte kontrollerte studier (RCT), men jeg tok også med kohort studier, case control studier, prospektive komparative studier, artikler basert på gjennomgang av journaler, systematiske oversikter/reviews og metaanalyser.

Artikler som kun inneholdt informasjon om rektum cancer ble ekskludert, mens artikler som inneholdt rektum cancer i tillegg til colon cancer ble inkludert. Artikler som kun inneholdt andre tilstander enn colon cancer ble ekskludert, mens artikler som hadde både colon cancer og andre colonsykdommer ble inkludert.

Jeg fant 10 randomiserte studier som sammenlikner laparoskopisk kirurgi for colon cancer med den konvensjonelle åpne operasjonen. I tillegg fant jeg noen randomiserte studier som feks spesielt omhandlet rehabilitering etter laparoskopisk- og åpen operasjon og gastrointestinal transit-tid etter laparoskopisk- og åpen operasjon. De senere årene har det pågått store multisenter studier omkring temaet laparoskopisk vs åpen operasjon ved colon cancer. De mest profilerte studiene er: The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group (COST) (1) COLOR-study (2) og MRC CLASICC-trial (3).

Utgangspunktet for oppgaven

Jeg har tatt utgangspunkt i 10 randomiserte, kontrollerte studier. Alle sammenlikner laparoskopisk operasjon for coloncancer med åpen operasjon, men likevel har de noe ulike primære endepunkter.

-Artikkel 1 (1) er en artikkel som baserer seg på resultater i COST-studien; The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. Denne artikkelen ble publisert i New England Journal of Medicine i mai 2004. I denne studien deltok 48 institusjoner med tilsammen 872 pasienter. Median oppfølgingstid var 4,4 år. Det primære endepunkt var tid før tumorresidiv.

-Artikkel 2 (2) er en artikkel som baserer seg på resultatene i COLOR-studien; Colon cancer Laparoscopic or Open Resection. Artikkelen ble publisert i Lancet Oncology i juli 2005. I denne studien deltok 29 sentre og 1248 pasienter ble randomisert. Kun korttidsresultatene er publisert foreløpig. Den primære målsetningen med studien var å undersøke sikkerheten og fordelene med laparoskopisk colonreseksjon sammenliknet med åpen reseksjon, begge i kurativ hensikt.

-Artikkel 3 (3) baserer seg på resultatene i MRC-CLASICC-studien. Artikkelen ble publisert i The Lancet i mai 2005. Den inkluderer 794 pasienter fra 27 institusjoner i Storbritannia. Det primære kortsiktige endepunkter var positive reseksjonrender, andel Dukes C2 tumores og mortalitet i sykehuset. Da dette er en artikkel som vektlegger de kortsiktige resultatene, forteller den ingen ting om tid før tumorresidiv i de to gruppene.

-Artikkel 4 (4) er en italiensk artikkel som ble publisert i Annals of Surgery i april 2002. Den inkluderte 269 pasienter med colorektal sykdom, ikke kun cancer. Artikkelen tar spesielt for seg forskjellen i immunrespons hos laparoskopisk opererte i forhold til åpent opererte.

-Artikkel 5 (5) er en artikkel som ble publisert i The Lancet i juni 2002.

Hovedforfatter er A. M. Lacy. Den tar utgangspunkt i 219 pasienter fra ett sykehus i Barcelona. Målet med studien var å sammenlikne laparoskopisk assistert colectomi og åpen colectomi ved ikke-metastatisk coloncancer når det gjelder tumorresidiv og overlevelse. Median oppfølgingstid var 43 mnd for hele gruppen; 44 for den laparoskopiske gruppen, 43 for den åpent opererte.

-Artikkel 6 (6) ble publisert i Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques i 2004. Denne skiller seg fra de andre artiklene fordi resultatene ble analysert i tre grupper; åpent opererte, laparoskopisk opererte og konverterte. Derfor kan man si at den bryter "intention to treat"-prinsippet. Tilsammen var det 49 pasienter med i denne studien. Pasientene ble fulgt i 8 år med et fast oppfølgingsprogram, først etter 3-6 uker, deretter hver 3.mnd det første året, hver 6.mnd inntil det 5. året og årlig til og med den 8.året.

-Artikkel 7 (7) er en noe eldre artikkel, publisert i Journal of American College of Surgeons i 1998. Den inkluderte 109 pasienter fra ett senter i USA. Pasientene hadde enten cancer eller store polypper som skulle fjernes. En av hovedendepunktene i denne studien var lungefunksjonstester postoperativt, fordi det har vist seg at reduksjon i lungefunksjonen er en av hovedårsakene til postoperativ morbiditet.

-Artikkel 8 (8) er også en eldre artikkel, publisert i British Journal of Surgery i 1997. Den tar utgangspunkt i 34 pasienter med adenocarcinom i colon. Målet med studien var å sammenlikne laparoskopisk og åpen colonreseksjon ved coloncancer, spesielt med hensyn på utfall, komplikasjoner og immunmodulering/immunrespons.

-Artikkel 9 (9) er en oppfølgingsstudie etter en studie som har bekreftet gunstig utfall av laparoskopisk kirurgi for tidlig coloncancer. Oppfølgingsstudien er publisert i Surgical Endoscopy i 2003. Det er en randomisert, kontrollert studie av 59 pasienter som sammenlikner laparoskopisk med åpen operasjon for avansert coloncancer. Målet med denne undersøkelsen var å sammenlikne korttidsresultatene etter laparoskopisk colectomi med åpen colectomi ved avansert colorectal cancer.

-Artikkel 10 (10) er en artikkel som ble publisert i Diseases of the Colon & Rectum i september 2004. Den er en oppfølging av Artikkel 4. Målet med denne studien var å vurdere om laparoskopisk colorectal kirurgi kan modifisere risikofaktorene for postoperativ morbiditet.

Resultater

Ovenfor er alle de 10 randomiserte, kontrollerte studiene omtalt svært kort.

Tilsammen omhandler alle de 10 artiklene 4037 pasienter. Jeg har i denne oppgaven valgt å kun gå i dybden på de artiklene som har mer enn 200 pasienter inkludert.

Disse 6 artiklene omhandler tilsammen 3786 pasienter.

Resultater fra ARTIKKEL 1 (1)

Cost-studien er en studie som ble publisert i New England Journal of Medicine i mai 2004. Den sammenliknet laparoskopisk assistert colectomi med åpen colectomi ved coloncancer. Deres primære endepunkt var tid før tumorresidiv og median oppfølgingstid var 4,4 år.

De gjorde en randomisert, kontrollert multisenterundersøkelse med 872 pasienter fordelt på 48 institusjoner. 428 pasienter gjennomgikk åpen colectomi mens 435

initialt ble behandlet laparoskopisk. 21% av de som ble startet laparoskopisk måtte under operasjonen konverteres til åpen. Konversjonshyppigheten varierte ikke signifikant mellom operatører. Operasjonen ved laparoskopi tar lengre tid enn ved åpen operasjon: 150 min vs 95 min, $p < 0,001$.

Det ble oftere rapportert om adheranser, både til bukvegg ($p < 0,002$) og til tarm ($p < 0,001$), i den laparoskopiske gruppen. Reseksjonsgraden var den samme i de to gruppene ($p = 0,52$), og det ble høstet 12 lymfeknuder pr operasjon i begge gruppene (median tall). Perioperativ recovery var raskere i den laparoskopiske gruppen, noe som viste seg ved kortere sykehusopphold ($p < 0,001$), kortere bruk av parenterale narkotiske smertestillende ($p < 0,001$) og orale smertestillende ($p = 0,02$). Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene når det gjaldt andel intraoperative komplikasjoner (2% i den åpne gruppen vs 4% i den laparoskopiske gruppen, $p = 0,10$), 30-dagers postoperative mortalitet ($p = 0,40$), andel og alvorlighetsgrad av postoperative komplikasjoner ved utskrivelse ($p = 0,98$) og etter 60 dager ($p = 0,73$) samt andel reinnleggelser ($p = 0,27$). Prosentandelen av pasienter som fikk kjemoterapi var heller ikke forskjellig mellom gruppene, og avspeilte andelen med stadie 3 sykdom. Etter en median oppfølgingstid på 4,4 år hadde 160 av pasientene residiv (84 i den åpne gruppen og 76 i den laparoskopiske), mens 186 var døde (95 vs 91). Den ensidige p-verdien for tid før residiv i favør av den åpne prosedyren var 0,83, noe som tilfredsstiller kriteriet for å kunne erklære den laparoskopiske prosedyren ikke signifikant dårligere enn den åpne. Den totale overlevelsesraten var også veldig lik i de to gruppene ($p = 0,51$). Tumor residiverte i operasjonssåret hos tre pasienter: to i den laparoskopiske gruppen og en i den åpne gruppen ($p = 0,5$). Det var altså ingen signifikante forskjeller mellom behandlingsgruppene i tid før residiv, sykdomsfri overlevelse eller total overlevelse for alle stadiene.

Gruppen konkluderer med at studien bidrar med data som støtter påstanden om at laparoskopisk-assistert colectomi er trygt ved coloncancer, når det gjelder komplikasjoner, tid før residiv, sykdomsfritt intervall og total overlevelse. Funnene bekrefter også at laparoskopisk assistert colectomi ikke er assosiert med en signifikant økning i totale komplikasjoner. Heller ikke andre operative faktorer var signifikant forskjellig mellom gruppene, feks antall lymfeknuder som ble høstet, lengden på tarm- og mesenterieresektatet og reseksjonsmarginene.

Det ble tatt visse forhåndsregler før operasjonen: For det første var det viktig å ha en tilstrekkelig trenet kirurg (mer enn 20 laparoskopisk-assisterte colorectale operasjoner). For det andre måtte kirurgen ha beviselig onkologisk ekspertise. For det tredje ble pasienter med kjent lokalavansert sykdom utelukket fra studien, og pasienter der det intraoperativt viste seg å være mer avansert sykdom enn ventet ble konvertert til åpen prosedyre for å forsikre seg om skikkelig tumorbehandling.

Forfatterne mener at for å få til en reduksjon i konversjonsraten vil man heller måtte ta i bruk en forfinet utvelgelsesprosess enn å endre de onkologiske indikasjonene for konversjon.

Analysen av hele studiepopulasjonen bekrefter de moderate fordelene laparoskopisk kirurgi har i forhold til kortere sykehusopphold og redusert bruk av narkotiske smertestillende. Imidlertid mener de at disse funnene må veies opp mot de 21% som konverteres til åpen operasjon og den betydelig lengre operasjonstiden ved laparoskopisk prosedyre. Alt i alt peker disse dataene mot at laparoskopisk assistert colectomi ikke utgjør noen økt risiko ved cancer og at det er et akseptabelt alternativ til åpen kirurgi for coloncancer.

Studien har også målt quality of life etter kirurgi, og har vist at laparoskopisk opererte pasienter har bedre livskvalitet etter operasjonen enn de som ble åpent

operert. Likevel kan quality of life og rekonvalesens bli enda bedre dersom færre operasjoner blir konvertert fra laparoskopisk til åpen.

Resultater fra ARTIKKEL 2 (2)

COLOR-studien er en Europeisk multisenter studie med 29 deltakende sykehus i 7 europeiske land.. Studien ble publisert i The Lancet Oncology i juli 2005. De inkluderte pasienter med adenocarcinom i coecum, colon ascendens, colon descendens og øvre del av sigmoideum. Pasienten måtte være over 18 år og gi sitt informerte samtykke. Tilsammen 1248 pasienter ble randomisert. Når visse eksklusjonskriterier ble applisert (blant annet BMI > 30, benigne tilstander, andre samtidige tumores) satt de igjen med 536 pasienter i laparoskopisk gruppe og 546 i åpen gruppe. Studiens primære endepunkt var cancerfri overlevelse 3 år etter kirurgi. Sekundære resultater var korttids-morbiditet og –mortalitet, antall positive reseksjonsrender, lokalt residiv, port-site- eller sårresidiv, metastaser, total overlevelse og blodtap under operasjonen. Den åpne og den laparoskopiske operasjonsprotokollen var tilnærmet lik. Alle de kirurgiske teamene måtte ha gjort minst 20 laparoskopisk assisterte colectomier. Åpen kirurgi måtte ha med en kirurg som var spesialist i colonkirurgi.

Resektatet ble sendt ufiksert til en patolog som målte tumors størrelse, grad av vevsinvasjon, antall lymfeknuter og TNM klassifikasjon. Pasienter som ble randomisert til laparoskopisk gruppe, ble konvertert til åpen gruppe før operasjonen hvis det viste seg at utstyret ikke var i orden, eller at ikke det rette kirurgiteamet var tilstede. Resultatene ble analysert etter ”intention-to-treat”-prinsippet. Bruk av preoperativ bildediagnostikk var ikke forskjellig mellom gruppene.

Denne studien viser at operasjonstiden var lengre i den laparoskopiske gruppen. Imidlertid klarte man å redusere varigheten av de laparoskopiske operasjonene ettersom tiden gikk, på grunn av mer trenet personale, mens man ikke klarte det samme med de åpne operasjonene ($p = 0,027$). Blodtap under laparoskopisk colectomi var signifikant lavere enn ved åpen colectomi; 100 ml vs 175 ml ($p < 0,0001$). Adheranser ble oftere rapportert som et problem ved laparoskopisk enn ved åpen operasjon ($p = 0,02$). 17% av pasientene som initialt ble plassert i den laparoskopiske gruppen ble konvertert til åpen operasjon av ulike grunner.

Postoperativ mikroskopisk undersøkelse viste at det ikke var noen forskjeller mellom laparoskopisk reseserte og åpent reseserte preparater. Gruppene skilte seg heller ikke fra hverandre når det gjaldt antall positive reseksjonsrender ($p = 1,0$) eller antall positive lymfeknuter som ble høstet (medianantall 10 vs 10, $p = 1,0$). Etter laparoskopisk colectomi tålte pasientene et oralt inntak av 1 liter væske én dag tidligere enn de åpent opererte ($p < 0,0001$). Laparoskopisk kirurgi var også assosiert med lavere behov for opioide smertestillende dag 2 ($p < 0,008$) og 3 ($p < 0,0003$) etter operasjonen. Epidural ble brukt mindre hyppig i den laparoskopiske gruppen sammenliknet med den åpne gruppen ($p < 0,02$). Total morbiditet var omtrent den samme etter laparoskopisk og åpen colectomi. Totalt var det komplikasjoner hos 21% i den laparoskopiske gruppen mot 20% i den åpne gruppen ($p = 0,88$). Reintervensjon var nødvendig hos 7% i den laparoskopiske gruppen mot 5% i den åpne gruppen ($p = 0,13$). 1% av pasientene i den laparoskopiske gruppen døde, mot 2% i den åpne gruppen ($p = 0,45$). Postoperativ hospitalisering var 1 dag kortere i den laparoskopiske gruppen enn i den åpne; 8,2 vs 9,3 dager ($p < 0,0001$).

Oppsummert viser COLOR-studien at på tross av at selve den laparoskopiske operasjonen varer lenger enn den åpne operasjonen, mister de laparoskopisk opererte mindre blod intraoperativt. Tumores som ble resesert laparoskopisk skilte seg ikke fra

tumores resesert ved åpen operasjon, hverken i stadie, omfang, størrelse, histologi, antall positive reseksjonsmarginer eller antall positive lymfeknuter. Etter operasjonen tålte de som ble laparoskopisk operert væskeinntak tidligere, samt at de hadde tidligere tarmbevegelser enn de åpent opererte. Laparoskopisk opererte hadde også mindre behov for smertestillende postoperativt. Gruppen mener at det ikke er operasjonstiden som er en viktig determinant i forhold til postoperativ smerte, men at vevsmanipulasjonen er det viktigste.

Resultater fra ARTIKKEL 3 (3)

Dette er en randomisert, kontrollert multisenter-studie som ble utført mellom juli 1996 og juli 2002. Den inkluderte 794 pasienter med colorektal cancer fra 27 sentre i Storbritannia. I studien ble pasientene randomisert i 2:1 skala, flest pasienter til den laparoskopiske gruppen, for å ta høyde en forventede konversjoner og for å få mest mulig informasjon om laparoskopisk colectomi.

Som forventet var insisjonen kortere i den laparoskopiske gruppen; 220 mm vs 100 mm. Varigheten av operasjonen var kortere for den åpne gruppen; 135 min vs 180 min. Tiden til første tarmbevegelse var den samme i begge gruppene, og heller ikke forskjellig innbyrdes i gruppene utfra om det var colonprosedyre, rektal prosedyre eller konvertert prosedyre. Median tid som inneliggende pasient var 2 dager kortere for den laparoskopisk opererte gruppen sett under ett. Det at det ble foretatt en konversjon forlenget sykehusoppholdet til nesten 2 uker. 29% av de som ble randomisert til den laparoskopiske gruppen fikk inngrepet konvertert til åpen kirurgi. Konversjonsraten var høyere for rektumoperasjoner (34%) enn for colonoperasjoner (25%). De vanligste årsakene til konversjon under en colonoperasjon var: fiksert tumor/tumor som var vanskelig å fjerne, usikkerhet om hele tumor ble fjernet og overvekt. Andelen konverterte operasjoner falt med tiden; fra 38% initialt til 16% det 6.året.

Det ble under åpne operasjoner fjernet 13,5 lymfeknuter (medianantall) mens det under laparoskopisk operasjon ble fjernet 12 (medianantall). Det var ingen signifikante forskjeller i antall positive reseksjonsrender.

Etter åpen kirurgi var det 5% mortalitet, mens det etter laparoskopisk kirurgi var en mortalitet på 4%. Pasienter som fikk operasjonen konvertert hadde en høyere mortalitet enn de som ble operert åpent eller laparoskopisk (9%). Hovedårsaken til dødsfall var cardiopulmonal svikt. 10% av pasientene fikk intraoperative komplikasjoner, men det var ingen forskjell mellom gruppene. Pasienter som fikk prosedyren konvertert hadde høyere andel komplikasjoner enn de to andre gruppene. Klinisk signifikant blødning og hjertesvikt eller arytmi var de vanligste intraoperative komplikasjonene. 30-dagers morbiditet var heller ikke forskjellig mellom de to gruppene. De vanligste senkomplikasjonene var intestinal obstruksjon og persisterende sårinfeksjon. Etter 3 måneder hadde den konverterte gruppen samme komplikasjonshyppighet som de to andre gruppene.

Pasientene i de to gruppene fikk utdelt "quality of life"-spørreskjemaer, og svarprosenten var høy (67-81%). QOL-score var den samme for de to gruppene, og det samme mønsteret kunne sees; Ved 2 uker falt score for QOL og kognitiv funksjon mens score for appetittløshet og smerte økte. Verdiene returnerte til utgangspunktet eller bedre innen 3 mnd. Det ble rapportert mer problemer enn i utgangspunktet etter 2 uker og 3 mnd når det gjaldt funksjonsnivå og fatigue. Det var bare små forskjeller mellom de to gruppene.

I denne studien fant man altså ingen forskjeller mellom åpen og laparoskopisk kirurgi med hensyn til tumor- og nodalstatus, korttids endepunkter,

reseksjonsmarginer og livskvalitet. Konversjon til åpen prosedyre var vanligst hos rectumcancer pasienter og det forelå høyere komplikasjonsrate hos konverterte pasienter enn hos resten.

Denne studien hadde som krav til kirurgen at han hadde utført minst 20 laparoskopiske colonreseksjoner. Dette antallet mener forfatterne at i ettertid er for lavt, siden det var en tydelig effekt av økende erfaring, ettersom konversjonsraten sank med tiden. De hyppigste årsakene til konversjon var tumors størrelse og invasjon av omliggende vev. Derfor ser det ut til at bedre preoperativ bildefremstilling kan gjøre det lettere å selektene pasienter til den riktige typen operasjon.

Selv om studien viser at laparoskopisk colonreseksjon er klinisk og onkologisk trygt, kan man reise et spørsmål ved utfallet hos pasienter der prosedyren må konverteres. Disse pasientene hadde høye komplikasjonsrater, høyere mortalitet i sykehuset og høyere transfusjonsbehov. Om dette er på grunn av konversjonen i seg selv eller grunnet pasientene som må konverteres er noe usikkert.

Resultater fra ARTIKKEL 4 (4)

Dette er en italiensk studie som ble publisert i Annals of Surgery i 2002. Den inkluderte 269 pasienter som ble randomisert til enten åpen eller laparoskopisk colorectal reseksjon. Analysen ble foretatt på "intention to treat" basis. Det primære endepunktet var å sammenlikne effekten av laparoskopisk og åpen operasjon på morbiditeten 30 dager postoperativt. 5,1% av de laparoskopiske prosedyrene måtte konverteres. Årsakene var smalt bekken, adheranser og utvikling av hypercapni. Den gjennomsnittlige operasjonstiden var 222 minutter i den laparoskopiske gruppen mot 177 minutter i den åpne ($p=0,001$). Det gjennomsnittlige blodtapet var i den laparoskopiske gruppen 170 ml mot 286 ml i den åpne gruppen ($p=0,02$). 19,8% av pasientene i den laparoskopiske gruppen og 29,3% i den åpne gruppen fikk blodtransfusjon ($p=0,09$, altså ikke signifikant forskjellig). Det ble høstet omtrent samme antall lymfeknuter i de to gruppene: (median) 14,8 lymfeknuter i den laparoskopiske gruppen mot 14,5 i den åpne ($p=0,33$). Postoperative komplikasjoner oppsto hos 20,6% av pasientene i den laparoskopiske gruppen mot 38,3% i den åpne ($p=0,003$). Pasienter som ble operert laparoskopisk kunne raskere innta føde oralt; etter gjennomsnittlig 3,7 dager for den laparoskopiske gruppen mot 5,0 dager for den åpne gruppen ($p<0,0001$).

Laparoskopisk kirurgi kostet i denne studien gjennomsnittlig 931 \$ mer enn åpen kirurgi. Forskjellen kom av at laparoskopiske instrumenter er dyrere og fordi man brukte lengre tid på operasjonssalen. På den andre siden sparte man inn 840 \$ i redusert liggetid for pasientene. Den gjennomsnittlige tiden det tok før pasientene var tilbake i normal fysisk og sosial aktivitet var 32,1 dager for den laparoskopiske gruppen mot 65,3 dager i den åpne gruppen ($p=0,0001$).

Forfatterne av denne artikkelen mener at konversjonsraten vil være lav dersom det er strenge kriterier til hvem som skal opereres laparoskopisk. I tillegg mener de at det er viktig at det kirurgiske teamet er godt nok øvet. Man har tidligere vært bekymret for den onkologiske sikkerheten rundt laparoskopi, på tross av at publiserte data har vært lovende. I denne studien er det ikke funnet noe som tyder på at laparoskopi skal være dårligere enn åpen operasjon med hensyn til de onkologiske prinsippene.

Laparoskopisk colorectal kirurgi er assosiert med mindre vevsskade enn åpen kirurgi. Derfor vil man også forvente at man vil kunne få fordeler av dette, slik som mindre inflammatorisk respons postoperativt, redusert postoperativ smerte og raskere normalisering av tarmmotiliteten. I sin tur vil dette kunne gi et bedre totalresultat. På

den andre siden har man de potensielle ulempene med laparoskopisk kirurgi, som lengre operasjonsvarighet og høyere kostnadet for utstyr.

Det som fremdeles er gjenstand for debatt er om laparoskopisk colorectal kirurgi har noen fordeler fremfor åpen kirurgi med tanke på immun- og inflammasjonsresponsen.

Konklusjonen i denne studien ble at den laparoskopiske teknikken resulterte i en reduksjon av både total morbiditet og lengden på sykehusoppholdet, samt at pasientene kom raskere tilbake til normal aktivitet, både fysisk, psykisk og sosialt.

Resultater fra ARTIKKEL 5 (5)

Dette er en randomisert undersøkelse utført i Barcelona mellom 1993 og 1998. Artikkelen ble publisert i The Lancet i juni 2002. Tilsammen 219 pasienter med bekreftet adenocarcinom i colon ble randomisert til enten laparoskopisk eller åpen operasjon. Resultatene ble analysert i følge "intention to treat"-prinsippet. Hovedendepunktet var cancerfri overlevelse.

Den laparoskopiske operasjonen tok lengre tid enn den åpne operasjonen; 145 min vs 118 min ($p=0,001$). Blodtapet under operasjonen var signifikant lavere ved laparoskopisk operasjon; 105 ml vs 193 ml ($p=0,001$). Pasienter i den laparoskopiske gruppen kom seg raskere enn pasienter i den åpne gruppen; det tok kortere tid før pasientene i denne gruppen fikk normale tarmbevegelser; 36 timer vs 55 timer ($p=0,001$) og tålte oralt næringsinntak; 54 timer vs 85 timer ($p=0,001$). Laparoskopisk opererte var signifikant kortere innlagt på sykehus; 5,2 dager vs 7,9 dager ($p=0,005$). Total morbiditet var signifikant lavere hos pasienter som hadde gjennomgått laparoskopisk operasjon ($p=0,001$).

Pasientene ble fulgt opp i 43 mnd (medianfall). Andelen tumorresidiv var ikke signifikant forskjellig mellom de to gruppene; 17% i den laparoskopiske gruppen mot 27% i den åpne gruppen ($p=0,07$). Typen residiv (lokalt eller metastatisk) og total overlevelse var heller ikke signifikant forskjellig mellom de to gruppene. Cancerrelatert mortalitet var signifikant høyere i den åpne gruppen; 9% i den laparoskopiske gruppen mot 21% i den åpne ($p=0,03$). Imidlertid var total mortalitet ikke signifikant forskjellig mellom de to gruppene; 18% i den laparoskopiske gruppen mot 26% i den åpne gruppen ($p=0,14$).

Resultatene i denne studien indikerer klart at postoperativ recovery er raskere og at det er færre komplikasjoner hos pasienter som opereres laparoskopisk enn hos pasienter som opereres åpent. I denne studien ser det også ut til at pasienter i den laparoskopiske gruppen har bedre langtidsutsikter.

Studien viser også at laparoskopisk kirurgi er spesielt fordelaktig til bruk hos pasienter med avansert, ikke-metastatisk cancer (stadium 3). Hos disse pasientene var laparoskopisk kirurgi assosiert med signifikant lavere sannsynlighet for tumorresidiv og høyere sannsynlighet for total og cancerrelatert overlevelse.

Resultater fra ARTIKKEL 10 (10)

Dette er en studie som er foretatt i Milano, Italia og som ble publisert i Diseases of the Colon & Rectum i 2004. Den involverer 384 pasienter som ble randomisert til enten laparoskopisk eller åpen kirurgi. Resultatene ble analysert etter "intention to treat" prinsippet. De to gruppene pasienter var stort sett like når det gjaldt alder, kjønn, tidligere sykdommer, ernæringsstatus, vekt og cancertype. Målet med studien var å vurdere hvorvidt laparoskopisk colorectal kirurgi kan modifisere risikofaktorene for postoperativ morbiditet.

Den laparoskopiske operasjonen varte gjennomsnittlig 43 minutter lengre enn den åpne ($p=0,0001$), mens andelen pasienter som postoperativt behøvde blodtransfusjon var lavere i den laparoskopiske gruppen; 41,6% i den åpne gruppen mot 16,6% i den laparoskopiske gruppen ($p=0,0001$). Dette avspeilte det faktum at pasientene i den laparoskopiske gruppen mistet mindre blod intraoperativt enn pasientene i den åpne gruppen; 177 ml i den laparoskopiske gruppen mot 264 ml i den åpne ($p=0,01$). Det ble ikke funnet forskjeller mellom de to gruppene når det gjaldt tumorstadiet eller antall høstede lymfeknuter; 15,2 i den laparoskopiske og 15,0 i den åpne ($p=0,9$). Konversjon til åpen operasjon var nødvendig hos 10 pasienter i den laparoskopiske gruppen, 5,2%. Årsakene til konversjon var smalt bekken, adhesjoner og utvikling av hypercapni. Det totale antall komplikasjoner var 31,5% i den åpne gruppen mot 18,7% i den laparoskopiske ($p=0,03$). Det som utgjorde hovedforskjellen mellom de to gruppene, var at den laparoskopiske gruppen hadde en mye lavere andel infeksjoner ($p=0,006$). Det var ingen forskjeller når det gjaldt ikke-infeksiøse komplikasjoner eller anastomoselekkasje. Lengden på sykehusoppholdet var gjennomsnittlig 10,5 dager for de laparoskopisk opererte pasientene mot 12,5 dager for de åpent opererte ($p<0,0001$). Pasienter som gjennomgikk laparoskopisk kirurgi hadde også raskere normalisering av tarmfunksjonen enn de som gjennomgikk åpen kirurgi: første flatus etter 2,1 dag mot 3,3 dager i den åpne gruppen ($p<0,0001$). Den første tarmbevegelsen fant gjennomsnittlig sted etter 4,7 dager i den laparoskopiske gruppen, mot 5,7 dager i den åpne gruppen ($p<0,0001$). Pasientene i den laparoskopisk opererte gruppen klarte å innta føde oralt etter 3,7 dager mot 5,0 dager i den åpne gruppen ($p<0,0001$).

Oppsummeringstabeller

	Antall pasienter	Antall sentre	Konversjon, %
Artikkel 1 (1)	872	48	21
Artikkel 2 (2)	1248	29	17
Artikkel 3 (3)	794	27	29
Artikkel 4 (4)	269	1	5,1
Artikkel 5 (5)	219	1	11
Artikkel 10 (10)	384	1	5,2

Tabell 1

	Operasjonens varighet (min)			Blodtap under operasjonen (ml)			Tid før flatus (dager)		
	Lap	Åpen	p	Lap	Åpen	p	Lap	Åpen	p
Artikkel 1 (1)	150	95	0,001						
Artikkel 2 (2)	202	170	0,0001	100	175	0,0001	3,6	4,6	0,0001
Artikkel 3 (3)	180	135					5	6	
Artikkel 4 (4)	222	177	0,001	170	286	0,02	2,1	3,3	0,0001
Artikkel 5 (5)	142	118	0,001	105	193	0,001	1,5	2,3	0,001
Artikkel 10 (10)	220,7	177,5	0,0001	176,7	263,6	0,01	2,1	3,3	0,0001

Tabell 2a

	Tid før inntak av mat/drikke (dager)			Lengden på sykehus- oppholdet (dager)			Total komplikasjons- hyppighet (%)		
	Lap	Åpen	p	Lap	Åpen	p	Lap	Åpen	p
Artikkel 1 (1)				5	6	0,001	21	20	0,64
Artikkel 2 (2)	2,9	3,8	0,0001	8,2	9,3	0,0001	21	20	0,88
Artikkel 3 (3)	6	6		9	11		10	10	
Artikkel 4 (4)	3,7	5,0	0,0001	10,4	12,5	0,0001	20,6	38,3	0,03
Artikkel 5 (5)	2,25	3,54	0,001	5,2	7,9	0,005	10,8	28,7	0,001
Artikkel 10 (10)	3,7	5,0	0,0001	10,4	12,5	0,0001	18,7	31,5	0,0003

Tabell 2b

Diskusjon

Over er de randomiserte, kontrollerte studiene gjennomgått én etter én. Her følger en oppsummerings- og diskusjonsbit:

Preoperative undersøkelser

Selv om den laparoskopiske teknikken i dag tillater oss å gjøre nesten alle colorectale eksisjoner, er det flere faktorer som bestemmer hvilke pasienter som best egner seg til laparoskopisk reseksjon. Størrelsen på tumor er svært viktig. Insisjonens lengde bør overgå tumors diameter. Derfor behøves det lange insisjoner der tumor er stor. Selv om det ikke er et absolutt cut-off nivå med hensyn på tumors størrelse, er tumores med diameter på over 8 cm mindre egnet for laparoskopisk tilgang. Grunnen til dette er at graden av laparotomi for å få fjernet en såpass stor tumor nærmer seg insisjonslengden ved konvensjonell operasjon (11). Invasjon av omliggende strukturer slik som abdominalveggen og blæra gjør den onkologiske reseksjonen mer krevende. Kun svært erfarne kirurger vurderer pasienter med invasiv cancer for laparoskopisk kirurgi. Disse to kriteriene bygger på en gjennomgang av over 2500 pasienter som gjennomgikk laparoskopisk kirurgi for coloncancer. Det viste seg at nesten 40% av konversjonene var på grunn av store eller invasive tumores (12). På dette grunnlaget kan man si at det er nødvendig med preoperative undersøkelser med henblikk på å måle tumors størrelse og utbredelse. I tillegg til å måle de fysiske aspektene ved tumoren er det også svært viktig å lokalisere tumor nøyaktig. Det er jo ikke mulig å palpere etter små colontumores når man benytter seg av den laparoskopiske tilgangen. Derfor er det viktig å preoperativt lokalisere tumor på en annen måte enn palpasjon;

feks ved coloskopi med tattovering av tumor. Coloskopi intraoperativt kan nøyaktig lokalisere tumor, men oppblåsing av tarmen kan redusere tilgjengelig arbeidsrom for kirurgen, og gjøre laparoskopisk reseksjon vanskeligere. Et alternativ til tattovering er innsetting av en metallklips nær tumor. Disse klipsene kan identifiseres under laparoskopisk kirurgi ved hjelp av feks. ultralyd eller røntgen.

Operasjonstid

Laparoskopisk kirurgi er utvilsomt mer tidkrevende enn den konvensjonelle åpne operasjonsteknikken (1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9).

Imidlertid reduseres operasjonstiden ved laparoskopisk kirurgi ettersom kirurgene blir mer erfarne med teknikken. Denne reduksjonen i tidsforbruk er signifikant kun for laparoskopiske operasjoner og ikke for åpne (2).

Konvertering

Andelen pasienter som først plasseres i den laparoskopiske gruppen, men som under operasjonen viser seg å behøve åpen operasjon – konverteres – har i de ulike studiene variert fra 0 % (15) til 45 % (6). Konversjonsraten er høyere for rektumoperasjoner (34%) enn for colonoperasjoner (25%) (3).

Pandya et al. (16) undersøkte indikasjonene for konversjon til laparotomi. De fant at konversjonsraten sank med økende erfaring/antall operasjoner. De hyppigste årsakene til konversjon var tilfeller med svær tumor, adheranser og divertikkel-flegmone som gikk utover det som er teknisk mulig med laparoskopisk teknikk.

Konversjonsindikasjonene kan deles opp i tre:

- tekniske problemer*; bla. uklar anatomi, avdekking av mer utbredt sykdom enn tidligere antatt (2, 6, 9), usikkerhet om hele tumor ble fjernet (3).

- tekniske begrensninger*; bla. adheranser, for smalt bekken (4), overvekt (den største andelen konversjoner var i denne gruppen)

- operasjonskomplikasjoner*; bla. blødning (færrest konversjoner i denne gruppen) og utvikling av hypercapni (4).

Prospektive randomiserte studier begynner nå å bekrefte at vellykkede laparoskopiske colorectaloperasjoner har tydelige korttids-fordeler fremfor åpen kirurgi (7, 13, 17).

Effektiviteten til denne operasjonsmetoden vil derfor avhenge av raten av konversjoner til åpen kirurgi (18). En enkel modell der visse faktorer gis poeng, kan være med å forutsi hvem som må konverteres. Schlachta et al. (19) forsøkte i en studie å forutsi hvilke pasienter som kan komme til å måtte konverteres til åpen kirurgi ved colorectalreseksjoner. De benyttet seg av et scoringssystem basert på de tre faktorene som etter grundig journalgjennomgang av 367 laparoskopisk opererte pasienter, viste seg å predikere konversjon:

- malignitet (1 poeng)

- kirurg med erfaring fra mindre enn 50 laparoskopiske operasjoner (1 poeng)

- vekt; 60-90 kg (1 poeng), over 90 kg (2 poeng)

Desto høyere poengsum, desto større risiko for konversjon.

Moloo et al. (20) har i en studie undersøkt spesielt om overlevelsen forandres etter at den laparoskopiske prosedyren konverteres til åpen under operasjonen. De har undersøkt for spesielle karakteristika hos de som må konverteres, og fant ut at det eneste som skilte de fra hverandre, var hos de konverterte: høyere vekt, mer avansert sykdom (stadie 4) og høyere konversjonsscore. I denne studien viste det seg at de med stadie 1-3 sykdom, som fikk fullført operasjonen sin laparoskopisk, hadde høyere 2

års-overlevelse enn de som ble konvertert (signifikant funn når alle operasjonene ble lagt sammen, ellers kun signifikant enkeltvis for gruppen med stadie 1 sykdom.) Det var også en trend mot at konversjon affiserte 5-års overlevelsen negativt, men dette var ikke signifikant. Disse funnene impliserer at konversjon ikke er så benignt som tidligere antatt. Det at hyppigheten av konversjoner var høyere i stadie 4 gruppen, var et resultat av at tumor oftere var fiksert til omliggende strukturer. Grunnen til den økte konversjonsscoren i den konverterte gruppen, var deres signifikant høyere vekt. De konverterte operasjonene varer omtrent like lenge som en vanlig laparoskopisk operasjon (8).

Valg av kirurg kan være like viktig som seleksjon av pasienter (18). Det har vært vist varierende estimater i forhold til læringskurven for kirurger, alt fra 11 til 70 operasjoner, avhengig av operasjonstid, konversjonsrate, komplikasjoner og senteret som rapporterer resultatet. Estimater for læringskurven hos denne gruppen av kirurger har vært 30-50 operasjoner, målt utfra konversjonsrate og operasjonstid (18, 19). Opplæring i laparoskopisk kirurgi gjennom "fellowship-training" kan gjøre temaet læringskurve overflødig. Denne opptreningen kan fjerne/utelukke det ene poenget for liten kirurgisk erfaring og dermed redusere sannsynligheten for konversjon. Konversjonshyppigheten er lav når man setter strenge krav til egnethet og når det kirurgiske teamet er godt trent (21).

I noen studier ser det ut til at konversjonshyppigheten reduseres med tiden, noe som kan bety at konversjoner blir mindre hyppige etter hvert som kirurgene blir mer erfarne og vant til denne operasjonsmetoden (3). I andre studier er det ikke funnet at konversjonshyppigheten reduseres med tiden, og heller ikke med antall laparoskopiske operasjoner kirurgen hadde utført, over de obligatoriske 20 (1).

Ettersom de hyppigste årsakene til konversjon er tumors størrelse og invasjon av omliggende vev, ser det ut til at bedre preoperativ bildefremstilling kan gjøre det lettere å selektere pasienter til den riktige typen operasjon (3).

Selv om studier viser at laparoskopisk colonreseksjon er klinisk og onkologisk trygt, kan man reise et spørsmål ved utfallet hos pasienter der prosedyren må konverteres. Disse pasientene har høyere komplikasjonsrater, høyere mortalitet i sykehuset og høyere transfusjonsbehov. Om dette er på grunn av konversjonen i seg selv eller grunnet pasientene som har behov for konversjon er noe usikkert (3).

I en annen studie ble det ikke sett noen ulemper hos de som ble konvertert i forhold til de som primært ble åpent operert. En laparoskopisk start på prosedyren for å undersøke om en slik tilgang er mulig utgjør ingen risiko for pasienten utover den risikoen det er å bli operert. Men et forsøk på laparoskopisk tilgang gir en mulighet for raskere rehabilitering etter operasjonen hvis den kunne kompletteres laparoskopisk (6). Det er altså noe uenighet i forhold til om pasienter som starter i den laparoskopiske gruppen og som ender opp med åpen operasjon har samme postoperative resultat som de som primært blir plassert i den åpne gruppen.

Lymfeknutehøsting

En konsensuskonferanse (12) har slått fast at tilgjengelig data på området viser at det vanligvis fjernes 10 lymfeknuter under begge typene prosedyrer.

De randomiserte studiene som her er gjennomgått viser at det i begge gruppene høstes omtrent like mange lymfeknuter, i hvertfall er det ikke signifikante forskjeller.

Antallet varierer fra 7,2 (4) til 25 (7).

Reseksjonsmarginer

Postoperativ mikroskopisk undersøkelse har ikke vist forskjeller mellom laparoskopisk- og åpent resekterte preparater (2). Stadie, tumorstørrelse og histologi er stort sett den samme for de to gruppene. Gruppene er heller ikke forskjellige når det gjelder positive reseksjonsrender, og det ser ikke ut til at det har noen betydning hvilket senter som opererer (2). Den eneste forskjellen er at resektatet ofte er lengre i den åpne gruppen enn den laparoskopiske, et funn som er konsistent i forhold til flere undersøkelser (6, 7, 13, 14). Imidlertid er det i én studie ikke funnet forskjell i resektatets størrelse mellom de to gruppene (8). Pasienter i den åpne gruppen fikk også oftere fjernet deler av andre organer, og malign histologi ble funnet i disse organene hos 14 pasienter i den åpent opererte gruppen og hos 6 pasienter i den laparoskopiske gruppen (1).

Komplikasjoner

En metaanalyse av totalt 2512 prosedyrer fra 12 forskjellige studier som sammenliknet laparoskopi og åpen operasjon for colon-carcinom, fant at den totale morbiditeten var signifikant lavere etter laparoskopi, med reduserte sårinfeksjonsrater som en av de viktigste faktorene (22). Andre mener at det ikke er grunnlag for å hevde dette, da forskjellene i komplikasjonshyppighet i disse studiene ikke var signifikante (1, 3, 7, 8, 9, 13). Noen mener også at det kan tyde på at pasienter som får sin operasjon konvertert fra laparoskopisk til åpen prosedyre har høyere komplikasjonsrater (3). Etter 3 måneder har imidlertid den konverterte gruppen samme komplikasjonshyppighet som de to andre gruppene (3).

-Intraoperative komplikasjoner: Oppstår hos ca 6% (23).

De intraoperative komplikasjonene består oftest av blødning, skade på tarm, skade på ureter, skade på blæra og cardiopulmonale komplikasjoner (23).

Intraoperativt blodtap og transfusjonsbehov:

Laparoskopisk operasjonsteknikk gir mindre intraoperativ blødning enn konvensjonell åpen teknikk. Dette er vist i flere studier, med signifikante resultater i noen (2, 4, 5, 9, 24) og tydelige men ikke signifikante resultater i andre studier (7). Blodtapet i de laparoskopiske gruppene er altså mindre enn i den åpent opererte gruppen.

Kiran et al. (24) har i en studie undersøkt hvor mye transfusjon av røde blodceller som behøves ved laparoskopisk og åpen colectomi. Konklusjonen var at pasienter som opereres med åpen kirurgi mistet mer blod enn pasienter som ble operert laparoskopisk og at de hadde større behov for transfusjon etter operasjonen.

I en annen studie er det imidlertid funnet at blodtapet er større i den laparoskopiske gruppen, men at de som ble åpent operert ikke trengte blodtransfusjon i større grad enn de andre; 19,8% i den laparoskopisk opererte gruppen ble transfundert, mens 29,3% i den åpent opererte gruppen ble transfundert, dette var ikke signifikant (4).

Det er også vist at pasienter som konverteres fra laparoskopisk til åpen operasjon har større transfusjonsbehov enn begge de andre (3).

Adheranser og adheransedannelse:

Det blir oftere vanskeligheter med adheranser under laparoskopisk operasjon enn ved åpen operasjon (2). Det blir også rapportert om signifikant flere adheranser både til abdominalveggen og til tarmene ved laparoskopiske operasjoner (1). Kanskje er dette fordi adheransene skaper mer trøbbel under en slik operasjon enn under en åpen operasjon. Laparoskopisk kirurgi kan imidlertid være assosiert med en redusert

insidens av tynntarmsobstruksjon på grunn av mindre adheransedannelse, og reduserte hyppighet av insisjons-brøkk, relatert til kortere insisjoner (25).

Cardiopulmonale komplikasjoner:

Hjertesvikt eller arytmi er av de vanligste intraoperative komplikasjonene (3).

-Postoperative komplikasjoner: oppstår hos 14- 20% (23).

Disse består oftest av: UVI, problemer med sårtilheling, anastomoselekkasje, ileus og lungeproblemer (23).

Følgende faktorer er signifikant assosiert med postoperative komplikasjoner;

- operasjonens varighet
- perioperativ blodtransfusjon
- type kirurgi

Effekten av andre samtidige inngrep, intraoperativt blodtap og tumorstadie nærmer seg signifikansnivå.

Det kan konkluderes med at laparoskopisk kirurgi reduserer raten av både postoperative komplikasjoner og infeksjoner samt lengden på sykehusoppholdet. De fleste av risikofaktorene for postoperativ morbiditet som identifiseres i den åpne gruppen forsvinner i den laparoskopiske gruppen (10).

Sårkomplikasjoner:

Det virker logisk at en kortere insisjon vil føre til mindre komplikasjoner/sårinfeksjoner, og det er også rapportert om færre sårinfeksjoner etter laparoskopisk kirurgi (5, 8).

Anastomosesvikt:

Anastomoselekkasje forekommer hos ca 3%. Det viser seg at anastomose-teknikken var av betydning for hyppigheten av lekkasje; anastomoser som ble sydd for hånd (hand-assisted-laparoscopy) lakk oftere enn de som ble stemplet/stapled (23).

Reoperasjoner:

I en studie gjort på komplikasjonshyppigheten ved laparoskopiske colorectale prosedyrer, viser det seg at reoperasjon ble nødvendig hos 4,2% (23).

Antallet reoperasjoner er ikke signifikant forskjellig når man sammenlikner laparoskopisk og åpen operasjon (1, 2, 4). De viktigste årsakene var: anastomosesvikt, adheranser, blødninger brokk gjennom port-site (4) og ileus (23).

Mortalitet

Etter åpen kirurgi var det 5% mortalitet, mens det etter laparoskopisk kirurgi var en mortalitet på 4%. Pasienter som fikk operasjonen konvertert hadde en høyere mortalitet enn de som ble operert åpent eller laparoskopisk (9%). Hovedårsaken til død var cardiopulmonal svikt (3).

Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene med hensyn på 30 dagers postoperativ mortalitet (1).

Total morbiditet var stort sett den samme i de to gruppene. De viste ikke forskjeller i antall cardiopulmonale komplikasjoner, anastomosesvikt, sår- eller urinveisinfeksjoner, tarmobstruksjon i mer enn 3 dager eller postoperativ blødning (2).

De hyppigste dødsårsakene var hjertesykdom, septiske komplikasjoner etter anastomoselekkasje, postoperativ pneumoni og progresjon av den underliggende

sykdommen. Andre dødsårsaker var hjerneslag, lungeemboli, ileus, gangrenøs tarm og Addisonkrise (23). 30 dagers mortalitet var på 1,3%.

Recovery

I en dansk undersøkelse har Bulut et al. (26) har undersøkt for rekonvalesens etter laparoskopisk og åpen operasjon, og fått resultater som samsvarer med andre undersøkelser rundt temaet. I randomiserte studier er det vist at selv om operasjonstiden er signifikant lengre ved laparoskopisk colonkirurgi er rekonvalesenstiden kortere (1).

Siden sykehusoppholdet ser ut til å være 1-2 dager kortere etter laparoskopisk kirurgi i de fleste randomiserte kontrollerte studiene, kan man si at postoperativ klinisk recovery ser ut til å være bedret. Nylig har en gruppe startet med "fast track rehabilitation" som inneholder tidlig mobilisering, tidlig inntak av mat og væske, optimal smertelindring (27). Dette vil om mulig gjøre den postoperative recoveryfasen enda kortere.

Perioperativ recovery var raskere i den laparoskopisk opererte gruppen; kortere hospitaliseringstid og kortere bruk av parenterale narkotiske smertestillende og orale smertestillende (1).

Lungefunksjonen:

Lungefunksjonen returnerer raskere til normalt etter laparoskopisk operasjon enn etter åpen operasjon – målt ved at FEV1 og FVC skal tilbake til 80% av normalen. For laparoskopisk opererte er lungefunksjonen normalisert etter 3 dager i motsetning til 6 dager ved åpen operasjon ($p < 0,01$) (7).

Schwenk et al. (28) har vist at lungefunksjonen blir bedre bevart og kommer raskere tilbake til normalen etter laparoskopisk operasjon. De foreslår også at laparoskopiske operasjoner kan være med på å redusere insidensen av lungekomplikasjoner etter colorectal kirurgi.

Lungefunksjonen er hemmet minst en uke etter operasjonen. Reflektorisk dysfunksjon av diafragma etter abdominalkirurgi reduserer FVC og FEV1. Redusert FRC kan resultere i kollaps av små luftveier og påfølgende atelektaser (28). Som en konsekvens av dette utvikler omtrent 5% av pasientene pneumoni etter konvensjonell åpen kirurgi (11). Lungefunksjonen er mindre redusert og blir raskere normal igjen etter laparoskopisk kirurgi (7, 28).

Væske- og matinntak, postoperativ ileus:

Varigheten av postoperativ ileus er kortere etter laparoskopisk enn etter åpen kirurgi. Første orale inntak, første tarmbevegelse, første passasje av flatus eller fæces har blitt brukt som parametre for ileus. Uavhengig av parameteret som brukes har postoperativ tarm-recovery vært minst en dag tidligere etter laparoskopisk kirurgi (2, 4, 6, 7, 8, 9, 13).

En studie har vist at pasienter som gjennomgår laparoskopisk kirurgi kan innta væskemengder på 1 liter én dag tidligere enn de som er åpent operert (2). Andre studier viser kun at tiden før første orale inntak er kortere i den laparoskopiske gruppen enn i den åpent opererte (6, 9).

En studie har ikke funnet forskjeller i tid til første tarmbevegelse (3), og dette var også uavhengig av hvor det ble operert (colon, rektum) og om prosedyren ble konvertert.

Tilbake til normal aktivitet:

Den gjennomsnittlige tiden det tok å komme seg tilbake til fysisk og sosial aktivitet var hos den laparoskopisk opererte gruppen gjennomsnittlig 32,1 dager, mens den åpent opererte gruppen brukte 65,3 dager ($p < 0,0001$) (4).

Fatigue økte signifikant etter operasjonen for begge gruppene. Pasientene i den laparoskopiske gruppen var imidlertid selvstelte den 3.dagen etter operasjonen, mens pasientene i den åpent opererte gruppen var selvstelte den 4.dagen. Dette var en signifikant forskjell, $p < 0,05$ (9).

Smerte

Pasienter som gjennomgår laparoskopisk kirurgi for sin coloncancer har signifikant mindre smerter postoperativt sammenliknet med pasienter som er blitt operert på den konvensjonelle måten (2, 6, 7, 8, 9, 17, 29).

Allerede 6 timer postoperativt kan man se forskjeller i behovet for smertestillende. Pasientene i den laparoskopiske gruppen hadde signifikant mindre smerter i hvile, ved hoste og ved mobilisering (8). Noen rapporterer om mindre behov for smertestillende den første dagen etter operasjonen (7), mens andre rapporterer om mindre behov for smertestillende dag 2 og 3 etter operasjonen (2).

Det er også vist at epidurale smertestillende brukes sjeldnere ved laparoskopisk prosedyre (2). Pasientene i den laparoskopiske gruppen har også mindre behov for tilleggsmedikasjon sammenliknet med de i den åpne gruppen (9). Både mengden analgesi som brukes pr dag og antall dager pasienten behøver analgesi, er altså mindre etter laparoskopisk colonkirurgi (7, 17, 29). Stage et al. (8) har rapportert om statistisk signifikant mindre smerte i hvile og under mobilisering etter laparoskopisk reseksjon av coloncancer i opp til 30 dager postoperativt. Schwenk et al. (30) har i en randomisert studie undersøkt spesielt postoperativ smerte og fatigue etter konvensjonell og laparoskopisk operasjon. Gruppene var sammenliknbare når det gjaldt alder, kjønn, BMI og operasjonsprosedyre innbyrdes i gruppene. Den laparoskopiske operasjonen tok signifikant lengre tid enn den konvensjonelle. Pasientene i begge gruppene hadde like stort behov for smertestillende inntil kl. 06 om morgenen 1. postoperative dag. Deretter var behovet for smertestillende lavere i den laparoskopiske gruppen enn i den konvensjonelt opererte gruppen inntil kl. 08 om morgenen den 4. postoperative dagen.

Smerteintensitet og fatigue ble målt med visuelle analoge skalaer; smerte i ro og under hoste, samt fatigue. Pasientene i den laparoskopiske gruppen hadde gjennomsnittlig mindre smerte i hvile alle postoperative dager, men resultatene var ikke signifikante. Grunnen til dette kan være store individuelle forskjeller i opplevet smerte, samt at det var et lavt antall pasienter i hver gruppe (30 + 30). Smerte ved hosting var signifikant lavere hos de laparoskopisk opererte. Det var ikke signifikant forskjell i fatigue den 1. postoperative dagen, men fra og med dag 2 til og med dag 7, var fatigue signifikant høyere i den konvensjonelt opererte gruppen enn i den laparoskopiske. Dette funnet, at laparoskopisk opererte pasienter har mindre behov for smertestillende postoperativt, er konsistent med flere andre studier som sammenlikner laparoskopisk operasjon med konvensjonell.

Det kan tyde på at vevsmanipulasjon er en viktig faktor når det gjelder å forutsi postoperativ smerte (2). Dette er også beskrevet i en artikkel av Weeks et al (17).

Lengde på sykehusoppholdet

De fleste studier viser at laparoskopisk opererte pasienter er inneliggende i sykehus kortere tid enn åpent opererte (2, 3, 4, 6, 8, 9, 10). Én studie viste ikke-signifikant

forskjell mellom de to gruppene (7). Det at prosedyren blir konvertert fra laparoskopisk operasjon til åpen forlenger sykehusoppholdet (3, 6). Mange faktorer spiller en rolle når det gjelder hvor lenge pasienten blir værende i sykehus; lengden på sykehusoppholdet kan sees på som en generell indikator på pasientens postoperative bedring. Gjenoppretting av tarm- og lungefunksjonen i tillegg til varigheten av postoperativ smerte influerer på lengden av det postoperative sykehusoppholdet. Sosial og økonomisk status, skjønn fra kirurgens og pasientens side virker også inn, og i enkelte land vil også typen helseforsikring spille en rolle (11). I randomiserte kontrollerte undersøkelser er disse forstyrrende faktorene jevnt fordelt og derfor uten særlig betydning.

Residiv

Residivraten hos pasienter operert i colorectal-regionen er mellom 20-30%; >90% av residivtilfellene oppdages innen 3 år etter forsøk på kurativ reseksjon (31). I denne undersøkelsen med totalt 71 pasienter med i analysen, ble det ikke funnet noen port-metastaser eller sårmetastaser. Residivraten var den samme i begge gruppene. Adenocarcinom i colon assosieres med signifikant flere lever- og intraabdominale residiv, mens carcinom i rectum har flere lokale og pulmonale residiv (31).

Port-metastaser

Når det gjelder port-metastaser betraktes disse nå mer som en teknisk komplikasjon som forårsakes av uerfarne operatørs manipulering av tumor (32) og de forekommer ikke oftere hos erfarne kirurger enn sårresidiv ved åpen operasjon. I begge tilfeller angis hyppigheten til å være 0-1,2%. Hartley et al. (33) fant ingen port-metastaser i den laparoskopiske gruppen. Histologisk kunne man finne sårmetastaser hos 1 pasient i den laparoskopiske gruppen (1,8%) 27 mnd etter reseksjon og hos 3 pasienter i den åpne gruppen (5,8%) etter gjennomsnittlig 11 mnd etter reseksjon. Dette var ikke å regne som isolerte residiv, men var en del av utbredt intraperitoneal sykdom/spredning. Andre studier har også vist at portmetastaser ikke er vanligere enn sår-metastaser og lokale abdominalveggs-residiv (6, 7).

Insidensen av port metastaser har de senere årene gradvis gått ned, og det er funnet en insidens på 0,85% etter gjennomgang av 3547 laparoskopisk opererte (11). Sårresidiv etter konvensjonell åpen operasjon for coloncancer er sjeldent. Reilly et al. (34) har rapportert om en insidens på 0,6-0,9% i en case-serie på 1171 pasienter. Mekanismene for port metastaser er ikke fullstendig kjent, men det er lagt frem noen hypoteser; manipulering av tumor, ekstraksjon av det reseserte preparatet gjennom en for liten insisjon og CO2 lekkasje langs trocarene; den såkalte pipe-effekten (11). Postoperativ eksisjon av sårkantene har blitt foreslått som en måte å redusere spredning av tumorceller til portene på, men studier viser motstridende resultater. Forhindring av tumorcelleimplantasjon under ekstraksjon kan gjøres ved å lage en tilstrekkelig stor insisjon som gjør at man lett kan trekke tumor ut. Videre kan man også bruke en plastik-bag eller sårbeskytter som forhindrer direkte kontakt mellom tumors overflate og sårkantene (11).

Basert på forskjellene i portmetastase-insidensen fra tidlige rapporter og fra rapporter gjort senere, har det blitt foreslått at en viktig faktor som kan tenkes å minske hyppigheten av portmetastaser er riktig kirurgisk teknikk og lang erfaring (12).

Det er nå akseptert at portmetastaser er en teknisk komplikasjon til laparoskopisk reseksjon av coloncancer, og ikke en uunngåelig konsekvens. Derfor

bruker de fleste som nå opererer laparoskopisk å beskytte såret eller å skylle porten med en blanding av tumoricide løsninger for å minimere sjansen for port- eller ekstraksjonsted-residiv (25). Den europeiske konsensuskonferansen (12) fant en port-site residivrate på 38/5225, altså 0,72%. Det at nye undersøkelser (1) også har funnet en portsite residiv-insidens på under 1% bør avklare dette spørsmålet (25).

Immunologiske aspekter

Både konvensjonell kirurgi og laparoskopisk kirurgi affiserer pasientens immunsystem. Traume som induseres av åpen kirurgi er større enn ved laparoskopisk kirurgi, og ser ut til å være mer negativt for immunsystemet. Peritonealresponsen etter laparoskopisk kirurgi er karakterisert av en kort periode med immunsuppresjon som kan tilskrives CO₂-oppblåsningen. Peritoneal makrofagfunksjon affiseres, antakelig pga CO₂'ens effekt på pH i peritonealvæsken. Det var ikke kun en redusert produksjon av cytokiner, men også en reduksjon av monocyttenes funksjon. Helium ser ut til å være en fordelaktig erstatning, unntatt for dens egenskap som uløselig. Det bør derfor ikke sees på som et alternativ til CO₂ hos pasienter med økt risiko for embolisme.

Konsentrasjonen av Interleukin 6 i serum brukes ofte som et mål på kirurgisk traume. Ozawa et al. (35) har funnet lavere konsentrasjon av IL-6 i serum hos laparoskopisk colectomerte sammenliknet med pasienter som gjennomgikk åpen colectomi. Braga et al. (21) har vist at laparoskopisk colorectal kirurgi er assosiert med en mindre markant immunsuppresjon og inflammasjonsrespons enn hva åpen colorectal kirurgi er.

Den systemiske stressresponsen er mindre affisert etter laparoskopisk kirurgi enn etter åpen. Denne forskjellen ble funnet for cytokin og cellemidert immunrespons både i dyreforsøk og i kliniske studier. S-CRP og IL-6 er signifikant lavere etter laparoskopi enn etter laparotomi. Andre cytokinparametre viste ingen forskjell mellom de to prosedyrene (36).

Buunen et al (36) har undersøkt stressresponsen etter laparoskopiske operasjoner for benigne tilstander. Laparoskopisk kirurgi induserer mindre traume og virker derfor mindre irriterende på immunsystemet. Immuniteten ble delt i systemisk og lokal immunitet. Opprettholdt immunitet er viktig for å forhindre postoperative infeksjoner, sepsis og mulige adheranser av tumorceller til port-site. Det ser ut til å være enighet om at åpen kirurgi har større innvirkning på immunsystemet enn hva laparoskopisk kirurgi har.

Hildebrandt et al. (37) har sammenliknet kirurgisk stress ved åpen og laparoskopisk kirurgi. De brukte serumverdiene av IL-6, IL-10, CRP og granulocyt-elastase (GE) og målte disse postoperativt som indikatorer på stress. De fant at både laparoskopisk og åpen kirurgi ga signifikante økninger i serum IL-6, IL-10, CRP og GE, men at økningen var signifikant høyere i den åpne gruppen sammenliknet med den laparoskopiske. Mest tydelig var forskjellen for IL-6 og GE. IL-6 er av spesiell interesse, fordi det er vist at økningen i sirkulerende IL-6 i serum er proporsjonal med det kirurgiske traumets alvorlighetsgrad (37). Den maksimale økningen i IL-6 kunne sees 6 timer postoperativt, for siden å synke de neste to dagene.

CRP var i begge grupper høyest den 2. postoperative dagen, men den var likevel signifikant lavere i den laparoskopiske gruppen. Alt i alt mener gruppen at IL-6 og GE er ideelle markører for å måle kirurgisk traume. Ved å bruke disse parametrene fant de at gruppen som gikk gjennom laparoskopisk operasjon hadde mindre kirurgisk stress enn gruppen som gjennomgikk åpen operasjon. Dette støtter de kliniske funnene.

Serum CRP nivå økte etter operasjonen og gikk ned den 7.dagen. CRP-nivået dag 1 og 4 var signifikant lavere i den laparoskopisk opererte gruppen

Plasma IL-6 nivået og leukocyt-tallet økte begge postoperativt, og gikk tilbake til normalt på hhv dag 7 og 4. Det ble ikke funnet signifikante forskjeller mellom de to gruppene med hensyn til IL-6 og hvite blodceller (9).

I en annen studie fant forfatterne at plasma IL-6 økte i begge gruppene, men at økningen i den laparoskopiske gruppen var signifikant høyere enn i den åpent opererte gruppen. Serum CRP økte signifikant i begge gruppene og økningen var signifikant høyere i den laparoskopiske gruppen. Dette tyder på redusert immunforsvar etter laparoskopisk operasjon, motsatt av hva som er funnet i andre studier (8, 9, 35, 36). Mindre traumatisk kirurgi og en lavere stressrespons etter laparoskopisk kirurgi vil sannsynligvis spille en viktig rolle når en ser på forskjeller i overlevelse. Åpen kirurgi er assosiert med kraftigere ikke-spesifikk suppressjon av immunresponsen enn hva laparoskopisk kirurgi er. For å måle akutfaseresponsen måles IL-6 på forskjellige tidspunkter postoperativt. I kliniske studier som sammenlikner laparoskopisk og åpen colorectal kirurgi, er serumnivåene av IL-6 lavere etter laparoskopisk kirurgi enn etter konvensjonell kirurgi (11). Teoretisk sett kan bevart ikke-spesifikk immunitet være viktig for å forhindre postoperativ tilheftning og vekst av frie tumorceller.

Onkologiske aspekter

Onkologisk radikalitet ved laparoskopisk colectomi bør avspeile radikaliteten ved åpen colectomi, som ansees som gullstandarden. Graden av lymfatisk reseksjon og tarmreseksjon ved laparoskopisk colectomi har vist seg å være lik som ved åpen kirurgi i mange studier (7, 8, 13).

Det er påvist i flere studier at ut fra et onkologisk synspunkt er laparoskopisk colonkirurgi likeverdig med åpen colonkirurgi, når man ser på radikaliteten av selve operasjonen bedømt ut fra en patologisk-anatomisk vurdering av de fjernede preparater, inkludert antallet fjernede lymfeknuter (32, 38). De onkologiske langtidsresultater fra randomiserte undersøkelser tyder også på at laparoskopisk kirurgi er minst like god (1) eller til og med bedre enn åpen kirurgi (39). De onkologiske resultatene fra denne undersøkelsen tilsvarer resultatene fra en randomisert undersøkelse foretatt av Lacy et al. (39), og tyder på en gunstig effekt av laparoskopisk kirurgi, spesielt for pasienter med Dukes type C cancer, med hensyn til lavere residivfrekvens og lavere cancerrelatert mortalitet. Lacy et al. (39) fant her en signifikant forskjell i forhold til åpen kirurgi. En mulig forklaring på dette kan være det mindre kirurgiske traumet ved laparoskopisk inngrep, med mindre suppressjon av immunsystemet.

Eksperimentelle undersøkelser har sett på effekten av CO₂ pneumoperitoneum og dens effekt på tumorvekst. CO₂ brukes vanligvis for å lage pneumoperitoneum. Dens transparens, høye løselighet i blod, lave pris og at den ikke er antenneelig gjør den ideell til dette formålet. Imidlertid induserer CO₂ pneumoperitoneum respiratorisk acidose og assosieres med økt tumorvekst i eksperimentelle studier. Skylling av porten med cytotoxiske agens har i en undersøkelse på rotter vist å redusere insidensen av portmetastaser (40).

CO₂ har altså i dyremodeller vist seg å stimulere tumorcellevekst, og kan derfor være delvis ansvarlig for metastaser, hovedsakelig i trocar-sites. Helium har i eksperimenter gitt signifikant suppressjon av tumorcellevekst (38). Disse resultatene ble imidlertid ikke etterprøvet, og det kan dermed ikke gjøres statistiske analyser. Ergo kan resultatene være tilfeldige funn heller enn et bilde av virkelige forskjeller mellom de ulike gassene. I tillegg til forskjeller på grunn av gasstypen, kan endringer

i fuktighet og temperatur også gi forskjeller i tumorvekst mellom laparoskopiske og åpne prosedyrer (38). Hvis peritonealoverflaten tørker ut under laparotomi kan dette gi celledød og nekrose. Instrumentell manipulering og mekanisk tumorcellespredning har vært vist å spille stor rolle i postoperative metastaser i peritonealhulen og i port-sites (38). Dette gjelder ikke kun for laparoskopiske prosedyrer, men også for åpne. Utenom peritoneal tumorcellespredning, har mekanisk manipulasjon også vært diskutert som en årsak til hematogen spredning av maligne celler under laparoskopiske prosedyrer (38).

Kostnader

Det er bred enighet om at laparoskopisk kirurgi krever lengre operasjonstid og gir høyere utstyrs-kostnader. Imidlertid kan redusert liggetid på sykehuset balansere de økte intraoperative kostnader. Kostnadene for den laparoskopiske instrumenteringen kan kanskje også reduseres i fremtiden.

Janson et al. (41) fant at den totale kostnaden for samfunnet som helhet ikke var signifikant forskjellig etter 12 uker, enten man valgte åpen eller laparoskopisk operasjon. Imidlertid var kostnaden for helsevesenet høyere ved laparoskopisk operasjon, fordi selve operasjonen er dyrere. I denne studien, som var en del av COLOR-studien (2) ble det ikke funnet at laparoskopisk opererte pasienter ble liggende kortere på sykehus enn de åpent opererte. Dette skiller seg fra andre studier, det ble funnet at laparoskopisk opererte raskere ble skrevet ut fra sykehus (1, 2, 4, 5, 10, 42). Det som bidro til at laparoskopisk operasjon ble så mye dyrere var at operasjonen varte signifikant lenger. Det var også hyppigere med komplikasjoner og reoperasjoner i den laparoskopisk opererte gruppen, noe som bidro sterkt til å øke kostnadene. Komplikasjonsraten har i andre studier vært signifikant lavere i den laparoskopiske gruppen (4, 5, 10). Prisen på engangs-instrumentene var også mye dyrere i den laparoskopiske gruppen. Totalkostnaden var den samme for de to gruppene når man inkluderte tap av produktivitet. Konversjonsraten i denne studien lå i samme område som andre studier (5, 17). Alt i alt overgikk de totale kostnadene ved laparoskopisk operasjon kostnadene ved åpen operasjon, og de økte kostnadene kunne ikke kompenseres for ved innsparinger i andre ressurser. Det er mulig at kostnadene ved laparoskopisk operasjon vil synke ettersom man får mer erfaring med teknikken. I tillegg vil det behøves endrede rutiner for postoperativ oppfølging, slik at man kan dra nytte av de potensielle fordelene det er med den nye teknikken.

Braga et al. (42) fant at de totale kostnadene ved laparoskopisk kirurgi for colonsykdommer var 125 Euro høyere enn ved åpen operasjon. Operasjonen ved laparoskopi varte gjennomsnittlig 37 min lenger enn ved åpen og kostnadene til utstyr var også høyere enn ved åpen operasjon. Pasientene som gjennomgikk laparoskopisk operasjon hadde mindre postoperativ morbiditet/færre komplikasjoner og var kortere tid på sykehus enn de som ble åpent operert. Alt i alt sto man igjen med at laparoskopisk operasjon var 125 Euro dyrere enn åpen når man regner med de økte kostnadene forbundet med operasjonen og de reduserte kostnadene i forbindelse med kortere sykehusopphold.

Av flere grunner er det vanskelig å estimere kostnadene assosiert med en operasjon. For det første er det forskjeller mellom sykehusenes utgifter og takster, og forskjeller mellom de ulike sykehusene. I tillegg finnes det sparsomt med data på de indirekte kostnadene som er en følge av tapte arbeidsdager på grunn av sykdom, noe som også pågår etter utskrivelse fra sykehuset. Dette kompliseres også av at det er vanskelig å sammenlikne kostnader mellom ulike land, der helsevesenet og sosialsystemet ofte er dramatisk forskjellig (25).

Kost-effektivitetsanalyse er av økende viktighet for å eventuelt kunne ta i bruk nye teknikker i kirurgien. For kost-effektivitetsanalyse må forskjellene i kostnad mellom laparoskopisk og åpen colorectal kirurgi måles i en kontekst av overlevelsesrater og livskvalitet som oppnås etter de to metodene (11). Det er nylig kommet en kost-effektivitetsanalyse som viser at prisen for laparoskopisk colonreseksjon er høyere enn for åpen, men at kostadene nesten balanseres av et kortere postoperativt sykehusopphold og bedre korttidsresultater (42).

Opplæring av kirurger

Erfaring med laparoskopi er nøkkelen til en vellykket operasjon. Dette vises tydelig med objektive parametre slik som operasjonstid og konversjonsrate. Med økende erfaring reduseres operasjonstiden og konversjonraten (16).

De fleste studiene krever at de kirurgiske teamene må ha gjort minst 20 laparoskopiske operasjoner (1, 2). Med hensyn på visse spesielle parametre som er representative for en læringskurve for laparoskopisk kirurgi, har noen studier rapportert at det er nødvendig med 30-50 operasjoner for å signifikant redusere operasjonstider, konversjonsrater og morbiditet (18, 43).

Braga et al. (44) har i en studie vurdert utfallet av en 3 måneders opplæringsperiode i colorectal laparoskopisk kirurgi, med hensyn på gjennomførbarhet, sikkerhet og kort- og langtidsmorbiditet. Pasienten ble gitt en generell anestesi og i tillegg thorakal epidural smertestillende. Hos alle pasientene var det obligatorisk å identifisere vitale strukturer som ureter og duodenum for at prosedyren skulle kunne fortsette. Det ble brukt en ekstraksjonsbag for å beskytte operasjonssåret når tumor ble fjernet fra abdominalhulen. Når tumor ble fjernet kunne anastomosen dannes enten ekstrakorporalt, ved høyresidig hemicolectomi, eller intracorporalt, ved venstresidig hemicolectomi. Braga et al. (44) konkluderer med at kirurgene bør ha god erfaring med både åpne og laparoskopiske prosedyrer, og i tillegg delta i spesiell trening feks. på dyr eller ved å bruke spesielt treningsutstyr før de opererer coloncancer med laparoskopisk teknikk.

”Quality Of Life”

Hvordan man best skal måle ”Quality Of Life” hos pasienter som er operert, er fremdeles et debattert tema. QOL har postoperativt vært målt ut fra smerteintensitet og behov for analgetika. Dette er selvfølgelig et veldig begrenset redskap idet mange andre faktorer også spiller inn på det som kan defineres som QOL. Andre studier har målt QOL i pasient-rapportert retur til normal aktivitet; sosialt, fysisk, arbeid eller en kombinasjon av dette. Det finnes studier som viser at retur til full aktivitet skjer mellom 2-5 uker tidligere for pasienter som er laparoskopisk operert (25). Den største studien på livskvalitet etter laparoskopisk og konvensjonell operasjon er en studie utført av Weeks et al (17). Livskvaliteten ble målt før operasjonen, 2 dager etter, 2 uker etter og 2 mnd etter. Det eneste statistisk signifikante resultatet var etter 2 uker, da pasientene i den laparoskopiske gruppen hadde høyere livskvalitet enn de som ble operert konvensjonelt. Resultater fra COLOR-studien (2) bekrefter disse resultatene. Det er fremdeles uklart hvorfor laparoskopisk kirurgi ikke har vist seg å ha QOL-fordeler fremfor åpen operasjon, slik som ved andre korttids-postoperative parametre. En mulig forklaring kan være at relativt høye konversjonsrater i en ”intention to treat” analyse kan maskere den gunstige effekten laparoskopisk kirurgi har på QOL hos pasienter som får operasjonen fullført laparoskopisk (25). En annen mulig forklaring for den beskjedne QOL-fordelen kan komme fra at dagens tester har manglende evne til å måle QOL på riktig måte. Man må også ta med i betraktningen at pasienter som

opereres for malign sykdom kanskje vurderer sin livskvalitet annerledes enn en pasient som gjennomgår en analog operasjon for en benign tilstand: for cancerpasienten vil antakelig overlevelse og mulighet for å bli kurert være viktigst, mens for pasienter med benign sykdom vil kanskje kosmetisk resultat, postoperativ smerte og begrensning i sosiale aktiviteter være det viktigste. På dette grunnlaget er det viktig å utvikle mer presise instrumenter for også å få med aspektene ved QOL etter laparoskopisk kirurgi som er spesifikke for gruppen av cancerpasienter (25).

Weeks et al (17) har undersøkt livskvaliteten til pasienter som var med i COST-studien (1). Symptomer etter operasjonen ble registrert ved hjelp av pasient-selv-rapportering på en Symptom-Distress-Scale (SDS). De ulike områdene SDS-skalaen omhandler er kvalme, appetitt, insomni, smerte, fatigue, tarm, konsentrasjon, apperance, pust, fremtid og hoste. Selve livskvaliteten ble målt med QOL Index (aktivitet, dagligliv, helse, støtte og fremtid) og en global QOL på en skala fra 0-100. Det eneste signifikante funnet, var på den globale QOL-skalaen 2 uker postoperativt, der pasienter i den laparoskopiske gruppen rapporterte noe bedre totalhelse enn de som ble åpent operert. Pasienter som først ble randomisert til den laparoskopiske gruppen, men som måtte konverteres til åpen operasjon, rapporterte en lett redusert livskvalitet på alle områder, sammenliknet med de som fikk fullført sin laparoskopiske operasjon. Dette resultatet viser at det bør utvikles kriterier som preoperativt kan indentifisere hvilke pasienter som har liten risiko for konversjon, og dermed kan dra nytte av fordelene med laparoskopisk kirurgi. Slike kriterier er forsøkt utviklet av Schlachta et al. (19), og funnene i denne studien viser at sammenliknet med åpen colectomi, resulterer laparoskopisk colectomi i statistisk signifikante, men klinisk moderate reduksjoner i varigheten av postoperativ analgesi og i lengden på sykehusoppholdet. Imidlertid kan ikke disse forskjellene oversettes til statistisk signifikante symptomforbedringer eller økt QOL i den umiddelbare postoperative fasen eller etter 2 mnd oppfølging. Kun 2 uker postoperativt var resultatene signifikante. Alle fordeler i QOL må selvfølgelig veies imot laparoskopis effektivitet i det å behandle og kurere cancer.

MRC-Clasicc-studien har også med aspektet QOL. Pasientene i de to gruppene fikk utdelt "quality of life"-spørreskjemaer, og svarprosenten var høy (67-81%). QOL-score var den samme for de to gruppene, og det samme mønsteret kunne sees; Ved 2 uker falt score for QOL og kognitiv funksjon mens score for appetittløshet og smerte økte. Verdiene returnerte til utgangspunktet eller bedre innen 3 mnd. Det ble rapportert mer problemer enn i utgangspunktet etter 2 uker og 3 mnd når det gjaldt funksjonsnivå og fatigue (3).

Oppsummering

Fordeler og ulemper med laparoskopisk kirurgi i forhold til åpen kirurgi:

Fordelene med laparoskopisk kirurgi fremfor åpen kirurgi er mange. Det mest åpenbare for folk flest er at det gir et bedre kosmetisk resultat, altså mindre arr. I tillegg blir pasientene raskere skrevet ut fra sykehuset, de bruker mindre smertestillende medisiner under sykehusoppholdet, de får raskere tilbake normal tarmfunksjon og kan raskere gjenoppta normalt spisemønster.

Ulempene med laparoskopisk kirurgi er først og fremst at operasjonen tar signifikant lengre tid å gjennomføre. Dette, sammen med at utstyret også er dyrere enn vanlig operasjonsutstyr, gjør at laparoskopisk operasjon er dyrere enn åpen operasjon.

Indikasjoner og kontraindikasjoner

Indikasjoner

- Colopolyper (som ikke kan fjernes colonoskopisk)
- Crohns sykdom
- Volvulus
- Divertikulitt
- Rektalprolaps
- Deling av colon (lage ileostomi eller colostomi, eller å omgå tumor ved ikke-resektabel cancer)
- Colonicarcinom (i forsøksstadiet)

Kontraindikasjoner

a) absolutte

Tumorrelaterte: Infiltrasjon i omkringliggende vev
Stor flegmonøs masse
Akutte komplikasjoner: obstruksjon, perforasjon, ileus

b) relative

Pasientrelaterte: Morbid overvekt
Multiple tidligere operasjoner i mageregionen
Utbredte abdominale adhesjoner
Tumorrelaterte: Kurerbar cancer (inntil forskningsresultater blir tilgjengelig)
Primærtumor med resektable levermetastaser
Carcinomatose

Denne listen er hentet fra en artikkel skrevet i 2004 av Larson og Nelson (46). Der står kurerbar cancer på listen under relative kontraindikasjoner, fordi det den gang ikke forelå tilstrekkelig dokumentasjon på om det var en likeverdig metode. Hittil har det heller ikke vært lov til å operere coloncancer laparoskopisk utenfor randomiserte, kontrollerte forsøk.

Selv om den laparoskopiske operasjonen varer lengre enn den åpne, mister pasientene mindre blod ved denne prosedyren. Tumores som reseseres laparoskopisk skiller seg ikke fra de som blir resesert ved åpen operasjon, med hensyn til stadie, fordeling/utbredelse, størrelse, histologi, antall positive reseksjonsrender og antall positive lymfeknuter. Etter laparoskopi tåler pasienter raskere væskeinntak og har

tidligere tarmbevegelser enn de i den åpne gruppen. Pasientene i den laparoskopiske gruppen har også mindre behov for smertestillende og epidural de tre første dagene etter operasjonen.

Studier viser også at laparoskopisk kirurgi er spesielt fordelaktig til bruk hos pasienter med avansert, ikke-metastatisk cancer (stadium 3). Hos disse pasientene er laparoskopisk operasjon assosiert med signifikant lavere sannsynlighet for tumorresidiv og høyere sannsynlighet for total og cancerrelatert overlevelse. Disse variablene var nærmest identiske i de to gruppene for stadie 1 og 2 tumores. Det er bevist at kirurgisk stress hemmer immuniteten, men at denne effekten er tydeligere ved åpen operasjon enn ved laparoskopisk operasjon.

Immunsystemet har en viktig rolle når det gjelder å hindre spredning av cancer, og kanskje er det derfor laparoskopisk metode kan ha visse fordeler. Denne studien mener at man bør foretrekke laparoskopisk operasjon fremfor åpen operasjon fordi det reduserer perioperativ morbiditet, forkorter sykehusoppholdet, og forlenger cancerrelatert overlevelse (5). Resultatene i denne studien indikerer også at postoperativ recovery er raskere og at det er færre komplikasjoner hos pasienter som behandles laparoskopisk enn hos pasienter som behandles åpent. Det ser det også ut til at pasienter i den laparoskopiske gruppen har bedre langtidsutsikter (5).

Fra et onkologisk standpunkt ser prosedyrene ut til å være sammenliknbare, siden det ikke er signifikante forskjeller i lymfeknutefangst (4, 7, 12), komplikasjoner (4, 5, 10), residiv (31) eller korttidsoverlevelse (6). På dette grunnlaget kan man si at laparoskopisk operasjon trygt kan utføres for colon cancer og at det ikke resulterer i dårligere onkologisk utfall.

Det viktigste som måles etter cancerkirurgi er cancerfri overlevelse. Laparoskopisk kirurgi for coloncancer kan kun være et alternativ til konvensjonell kirurgi dersom den viser seg å ikke gi noe dårligere langtidsresultat. Lacy et al. (5) fant i en randomisert kontrollert undersøkelse at den cancerrelaterte overlevelsen var bedre (91%) i den laparoskopiske gruppen enn i den åpne (74%). Dette kunne bare tilskrives markert bedre overlevelse i gruppen av pasienter med stadie 3 coloncancer.

Morbiditeten og mortaliteten etter laparoskopisk kirurgi har generelt vært sammenliknbar med åpen kirurgi. Prospektive randomiserte studier fra USA og Asia har vist sammenliknbare resultater (1, 7, 47), mens en studie fra Europa har vist lavere morbiditetsrater etter laparoskopisk kirurgi (5). Det har blitt foreslått at mindre invasiv kirurgi kan være spesielt gunstig for å redusere komplikasjoner hos pasienter som har større sannsynlighet for å ha betydelig komorbiditet på operasjonstidspunktet. Laparoskopisk operasjon er kanskje spesielt gunstig for å redusere morbiditet hos eldre pasienter (48, 49).

Behovet for spesifikke opplæringsprogrammer og behovet for data som beviser kostnadsinnsparing, har forsinket en bred aksept for colorectal laparoskopisk kirurgi (44, 50).

Svar på spørsmålene stilt i innledningen:

Er laparoskopisk kirurgi trygt ved coloncancer?	Ja.
Hvordan er overlevelsen sammenliknet med åpen operasjon?	Det er lik dødelighet ved laparoskopisk colectomi sammenliknet med åpen colectomi.
Blir de onkologiske prinsippene fulgt like godt som ved åpen operasjon?	Ja. Man har ikke funnet flere port-metastaser enn sår-metastaser, og heller ikke flere fjernmetastaser eller peritoneal spredning etter laparoskopisk colectomi sammenliknet med åpen colectomi.
Hvilke pasienter egner laparoskopisk kirurgi seg spesielt godt for?	Alle med colontumor som ikke har vokst inn i omkringliggende vev. Eldre mennesker som ikke tåler kirurgi like godt som yngre.
Hvilke fordeler og ulemper er det ved laparoskopisk kirurgi for coloncancer?	Fordeler: bedre kosmetisk resultat, mindre smerter, raskere normalisering av tarmfunksjon og matinntak, kortere sykehusopphold. Ulemper: lengre operasjonstid som betyr høyere kostnader pr operasjon.

Konklusjon

Jeg mener med dette å ha vist at laparoskopisk kirurgi er et reelt alternativ ved coloncancer. Det gir færre komplikasjoner, mindre smerte, raskere mobilisering, raskere normalisering av tarmfunksjonen, tidligere utskrivelse fra sykehuset og raskere tilbakevending til dagliglivet. Det er ikke vist at laparoskopisk opererte pasienter har dårligere prognose enn de som blir åpent operert. De onkologiske prinsippene har man nå utviklet gode metoder for å ivareta, slik at det ikke lenger er noe større problem med port-metastaser ved laparoskopisk kirurgi enn det er med sårmetastaser ved åpen kirurgi.

Referanser

- 1) The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group**
A Comparison of Laparoscopically Assisted and Open Colectomy for Colon Cancer
N Engl J Med 2004; 350:2050-2059, May 13, 2004.
- 2) Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, et al.**
Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial.
Lancet Oncol. 2005 Jul;6(7):477-84.
- 3) Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H et al.**
Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial.
Lancet. 2005 May 14-20;365(9472):1718-26.
- 4) Braga M, Vignali A, Gianotti L et al.**
Laparoscopic versus open colorectal surgery: a randomized trial on short-term outcome.
Ann Surg. 2002 Dec;236(6):759-66; discussion 767.
- 5) Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S et al.**
Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial.
Lancet. 2002 Jun 29;359(9325):2224-9.
- 6) Kaiser AM, Kang JC, Chan LS et al.**
Laparoscopic-assisted vs. open colectomy for colon cancer: a prospective randomized trial.
J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2004 Dec;14(6):329-34.
- 7) Milsom JW, Bohm B, Hammerhofer KA et al.**
A prospective, randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report.
J Am Coll Surg. 1998 Jul;187(1):46-54
- 8) Stage JG, Schulze S, Moller P et al.**
Prospective randomized study of laparoscopic versus open colonic resection for adenocarcinoma.
Br J Surg. 1997 Mar;84(3):391-6.
- 9) Hasegawa H, Kabeshima Y, Watanabe M et al.**
Randomized controlled trial of laparoscopic versus open colectomy for advanced colorectal cancer.
Surg Endosc. 2003 Apr;17(4):636-40.
- 10) Vignali A, Braga M, Zuliani W et al.**
Laparoscopic colorectal surgery modifies risk factors for postoperative morbidity.
Dis Colon Rectum. 2004 Oct;47(10):1686-93.
- 11) Veldkamp R, Gholghesaei M, Bouvy ND et al.**
Laparoscopic resection of colonic cancer.
Scand J Surg. 2003;92(1):97-103. Review.
- 12) Veldkamp R, Gholghesaei M, Bonjer HJ et al.**
Laparoscopic resection of colon Cancer: consensus of the European Association of Endoscopic Surgery (EAES).
Surg Endosc. 2004 Aug;18(8):1163-85.
- 13) Curet MJ, Putrakul K, Pitcher DE et al.**
Laparoscopically assisted colon resection for colon carcinoma: perioperative results

and long-term outcome.
 Surg Endosc. 2000 Nov;14(11):1062-6.

14) Bouvet M, Mansfield PF, Skibber JM et al.
 Clinical, pathologic, and economic parameters of laparoscopic colon resection for cancer.
 Am J Surg. 1998 Dec;176(6):554-8.

15) Leroy J, Ananian P, Rubino F et al.
 The impact of obesity on technical feasibility and postoperative outcomes of laparoscopic left colectomy.
 Ann Surg. 2005 Jan;241(1):69-76.

16) Pandya S, Murray JJ, Collier JA et al.
 Laparoscopic colectomy: indications for conversion to laparotomy.
 Arch Surg. 1999 May;134(5):471-5.

17) Weeks JC, Nelson H, Gelber S et al.
 Short-term quality-of-life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs open colectomy for colon cancer: a randomized trial.
 JAMA. 2002 Jan 16;287(3):321-8.

18) Schlachta CM, Mamazza J, Gregoire R et al.
 Predicting conversion in laparoscopic colorectal surgery. Fellowship training may be an advantage.
 Surg Endosc. 2003 Aug;17(8):1288-91.

19) Schlachta CM, Mamazza J, Seshadri PA et al.
 Predicting conversion to open surgery in laparoscopic colorectal resections. A simple clinical model.
 Surg Endosc. 2000 Dec;14(12):1114-7.

20) Moloo H, Mamazza J, Poulin EC et al.
 Laparoscopic resections for colorectal cancer: does conversion survival?
 Surg Endosc. 2004 May;18(5):732-5.

21) Braga M, Vignali A, Zuliani W et al.
 Metabolic and functional results after laparoscopic colorectal surgery: a randomized, controlled trial.
 Dis Colon Rectum. 2002 Aug;45(8):1070-7.

22) Abraham NS, Young JM, Solomon MJ.
 Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopic resection for colorectal cancer.
 Br J Surg. 2004 Sep;91(9):1111-24.

23) Rose J, Schneider C, Yildirim C et al.
 Complications in laparoscopic colorectal surgery: results of a multicentre trial.
 Tech Coloproctol. 2004 Nov;8 Suppl 1:s25-8.

24) Kiran RP, Delaney CP, Senagore AJ et al.
 Operative blood loss and use of blood products after laparoscopic and conventional open colorectal operations.
 Arch Surg. 2004 Jan;139(1):39-42.

25) Stocchi L, Nelson H.
 Minimally invasive surgery for colorectal carcinoma.
 Ann Surg Oncol. 2005 Dec;12(12):960-70.

26) Bulut O, Brink L, Jess P.
 Laparoscopy-assisted colon resection. A prospective study with short-term results and 12-38 months' follow-up
 Ugeskr Laeger. 2005 Aug 8;167(32):2882-6

- 27)** Basse L, Madsen JL, Billesbolle P et al.
Gastrointestinal transit after laparoscopic versus open colonic resection.
Surg Endosc. 2003 Dec;17(12):1919-22
- 28)** Schwenk W, Bohm B, Witt C et al.
Pulmonary function following laparoscopic or conventional colorectal resection: a randomized controlled evaluation.
Arch Surg. 1999 Jan;134(1):6-12
- 29)** Marubashi S, Yano H, Monden T et al.
The usefulness, indications, and complications of laparoscopy-assisted colectomy in comparison with those of open colectomy for colorectal carcinoma.
Surg Today. 2000;30(6):491-6.
- 30)** Schwenk W, Bohm B, Muller JM.
Postoperative pain and fatigue after laparoscopic or conventional colorectal resections. A prospective randomized trial.
Surg Endosc. 1998 Sep;12(9):1131-6.
- 31)** Lacy AM, Delgado S, Garcia-Valdecasas JC et al.
Port site metastases and recurrence after laparoscopic colectomy. A randomized trial.
Surg Endosc. 1998 Aug;12(8):1039-42.
- 32)** Whelan RL. Should carcinoma of the colon be treated laparoscopically? Point.
Surg Endosc. 2004 May;18(5):857-62.
- 33)** Hartley JE, Mehigan BJ, MacDonald AW et al.
Patterns of recurrence and survival after laparoscopic and conventional resections for colorectal carcinoma.
Ann Surg. 2000 Aug;232(2):181-6.
- 34)** Reilly WT, Nelson H, Schroeder G et al.
Wound recurrence following conventional treatment of colorectal cancer. A rare but perhaps underestimated problem.
Dis Colon Rectum. 1996 Feb;39(2):200-7.
- 35)** Ozawa A, Konishi F, Nagai H et al.
Cytokine and hormonal responses in laparoscopic-assisted colectomy and conventional open colectomy.
Surg Today. 2000;30(2):107-11.
- 36)** Buunen M, Gholghesaei M, Veldkamp R et al.
Stress response to laparoscopic surgery: a review.
Surg Endosc. 2004 Jul;18(7):1022-8.
- 37)** Hildebrandt U, Kessler K, Plusczyk T et al.
Comparison of surgical stress between laparoscopic and open colonic resections.
Surg Endosc. 2003 Feb;17(2):242-6.
- 38)** Jacobi CA, Bonjer HJ, Puttick MI et al.
Oncologic implications of laparoscopic and open surgery.
Surg Endosc. 2002 Mar;16(3):441-5.
- 39)** Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S et al.
Postoperative complications of laparoscopic-assisted colectomy.
Surg Endosc. 1997 Feb;11(2):119-22.
- 40)** Eshraghi N, Swanstrom LL, Bax T et al.
Topical treatments of laparoscopic port sites can decrease the incidence of incision metastasis.
Surg Endosc. 1999 Nov;13(11):1121-4.
- 41)** Janson M, Bjorholt I, Carlsson P et al.
Randomized clinical trial of the costs of open and laparoscopic surgery for colonic

cancer.

Br J Surg. 2004 Apr;91(4):409-17.

42) Braga M, Vignali A, Zuliani W et al.

Laparoscopic versus open colorectal surgery: cost-benefit analysis in a single-center randomized trial.

Ann Surg. 2005 Dec;242(6):890-5, discussion 895-6.

43) Lezoche E, Feliciotti F, Paganini AM et al.

Laparoscopic vs open hemicolectomy for colon cancer.

Surg Endosc. 2002 Apr;16(4):596-602.

44) Braga M, Vignali A, Zuliani W et al.

Training period in laparoscopic colorectal surgery.

Surg Endosc. 2002 Jan;16(1):31-5.

45) Chapman AE, Levitt MD, Hewett P et al.

Laparoscopic-assisted resection of colorectal malignancies: a systematic review.

Ann Surg. 2001 Nov;234(5):590-606.

46) Larson DW, Nelson H.

Laparoscopic colectomy for cancer.

J Gastrointest Surg. 2004 Jul-Aug;8(5):636-42.

47) Leung KL, Kwok SP, Lam SC et al.

Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial.

Lancet. 2004 Apr 10;363(9416):1187-92.

48) Delgado S, Lacy AM, Garcia Valdecasas JC et al.

Could age be an indication for laparoscopic colectomy in colorectal cancer?

Surg Endosc. 2000 Jan;14(1):22-6.

49) Senagore AJ, Madbouly KM, Fazio VW et al.

Advantages of laparoscopic colectomy in older patients.

Arch Surg. 2003 Mar;138(3):252-6.

50) Bruch HP, Schiedeck TH, Schwandner O.

Laparoscopic colorectal surgery: A five-year experience.

Dig Surg. 1999;16(1):45-54.